

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ST 98032	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02265	International filing date (day/month/year) 23 September 1999 (23.09.99)	Priority date (day/month/year) 25 September 1998 (25.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/11		
Applicant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 April 2000 (10.04.00)	Date of completion of this report 12 February 2001 (12.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02265

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-28 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ 1-18 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1/6-6/6 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 99/02265

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments)*:

The validity of the priority claimed has not been examined since the international search report does not cite any documents published after the priority date.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 99/02265

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 98 24922 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE;
GENEMEDECINE INC (US)) 11 June 1998 (1998-06-11)

D2: WO 96 13597 A (UNIV PENNSYLVANIA; WILSON JAMES M
(US); FISHER KRISHNA J (US); CHE) 9 May 1996
(1996-05-09) (cited in the application)

D3: LI L ET AL: "EXPRESSION OF THE SM22ALPHA
PROMOTER IN TRANSGENIC MICE PROVIDES EVIDENCE
FOR DISTINCT TRANSCRIPTIONAL REGULATORY PROGRAMS
IN VASCULAR AND VISCERAL SMOOTH MUSCLE CELLS"
THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, Vol. 132, No. 5,
1 March 1996 (1996-03-01), pages 849-859,
XP000609076 (cited in the application)

D4: WO 92 17581 A (REGENERON PHARMA) 15 October 1992
(1992-10-15)

D5: WO 93 09236 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE)
13 May 1993 (1993-05-13)

D6: WANG J ET AL: "TARGETED OVEREXPRESSION OF IGF-I

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 99/02265

EVOQUES DISTINCT PATTERNS OF ORGAN REMODELING IN
SMOOTH MUSCLE CELL TISSUE BEDS OF TRANSGENIC
MICE" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION,
Vol. 100, No. 6, 15 September 1997 (1997-09-15),
pages 1425-1439, XP002060955

D7: SHIMIZU ET AL: "The smooth muscle alpha-actin
gene promoter is differentially regulated in
smooth muscle versus non-smooth muscle cells"
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 270,
No. 13, 31 March 1995 (1995-03-31), pages 7631-
7643, XP002105507 (cited in the application).

1. The present application relates to hybrid promoters that enable genes to be expressed specifically and at high levels in smooth muscle cells. The applicant describes the construction of hybrid promoters consisting of a portion of the smooth muscle-specific alpha-actin human gene promoter or of the mouse SM22alpha gene promoter and a portion of the CM virus IE gene enhancer. Said hybrid promoters are inserted into the expression plasmids of a reporter gene, luciferase. The applicant demonstrates the specific expression of said plasmids in smooth muscle cells. The applicant also discloses the construction of a recombinant adenovirus that includes a hybrid promoter as per the application.

The claims of the present application relate to strong hybrid promoters enabling specific expression in smooth muscle cells, expression cassettes under the control of said hybrid promoters, vectors containing such hybrid promoters, compositions

containing said vectors, and finally, the use of a hybrid promoter as per the application in the preparation of a composition for the selective expression of a nucleic acid in smooth muscle cells.

2. Novelty of the set of claims (Claims 1 to 18)

The prior art does not describe a hybrid promoter as per Claim 1. As a result, the subject matter of Claims 1 to 18 is considered to fulfil the requirements of novelty of PCT Article 33(2).

3. Inventive step of Claims 1 to 7

D1 relates to the preparation of myogenic vectors enabling strong specific expression of nucleic acids in muscle cells. D1 is the closest prior art.

In light of D1, the technical effect produced by the application is the strong specific expression of a cDNA in smooth muscle cells. The technical problem of Claims 1 to 7 is therefore that of constructing a promoter enabling said strong specific expression in smooth muscle cells. The solution proposed by the present application consists of combining a smooth muscle tissue-specific (hSMact or mSM22 gene) promoter with the hCMV-IE gene, to give a hybrid promoter.

D1 describes, in a general manner, hybrid promoters including myogenic cell-specific promoters combined with elements from other promoters, for example "enhancers". Said enhancers can be non-specific promoters such as the CMV IE gene promoter or the LTR-RSV promoter (page 10, lines 17-36). The

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 99/02265

myogenic vectors of D1 can provide increased expression of a nucleic acid in smooth muscle cells (page 7, lines 8-12 and page 8, lines 15-22).

D1 discloses in detail the construction of plasmids containing 1) a promoter derived from the chicken skeletal muscle-specific alpha-actin gene promoter, 2) a cDNA to be expressed and 3) a 3' untranslated region (3'UTR) of the chicken skeletal muscle-specific alpha-actin gene or the human IGF gene (for example the pIG0552B and SK733IGF plasmids, page 31, line 31 to page 43, line 4; page 53, line 15 to page 54, line 30; Figures 3-5 and 15). Table II clearly shows that a vector as per D1 enables strong expression of IGF in myocytes. D1 also demonstrates that the 3' UTR used lead to tissue expression specificity in the skeletal muscle or the heart of mice (page 56, lines 8-23).

D3, D6 and D7 describe in detail the molecular characterisation of the SM22 and SMalpha-actin gene promoters responsible for the specific tissue expression of said genes in smooth muscle. Said documents also describe in detail the cloning of said promoters in vectors containing a reporter gene. D3, D6 and D7 demonstrate the expression specificity of such a vector (D3, Figure 2; D6, the abstract; D7, Figures 2, 3, 6, 7 and 8, the discussion, first paragraph).

Moreover, the prior art describes in detail the construction of hybrid promoters (D2, page 15; D4, page 3, lines 15-18).

A person skilled in the art therefore has extensive

knowledge of strong promoters or promoters specific to a certain cell type, as well as of chimeric vectors consisting of portions of enhancers/promoters that are not naturally associated. A person skilled in the art could therefore easily replace the skeletal muscle alpha-actin gene promoter with the smooth muscle cell-specific alpha-actin promoter. Similarly, the 3'UTR portion of the vectors of D1 and D5, which causes the strong expression of a cDNA of interest in smooth muscle cells, could be replaced with a strong ubiquitous enhancer. A person skilled in the art would therefore easily arrive at the solution of Claims 1-7. It follows that, contrary to PCT Article 33(3), said claims do not involve an inventive step.

Furthermore, the enhancers and/or the promoters specifically defined in Claims 2-7 do not produce any unexpected effects. It is well known in the technical field that CMV-IE or LTR-SV gene enhancers enable strong expression of cDNA under the control of said enhancers. In the absence of an unexpected effect, Claims 2-7 would therefore still not involve an inventive step even if a person skilled in the art had selected equivalent enhancers/promoters rather than these enhancers/promoters in particular.

4. Inventive step of Claims 8-18

The features of Claims 8-18 are either unremarkable, standard in the technical field, or within the abilities of a person skilled in the art seeking to improve the prior art indicated in the international search report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 99/02265

As a result, said claims do not fulfil the requirements of PCT Article 33(3).

5. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing whether Claims 17 and 18 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. The European Patent Office, for example, does not recognise as industrially applicable the subject matter of claims to the medical use of a compound, but may allow, however, claims to the first medical use of a known compound as well as claims to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a novel medical treatment.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/02265

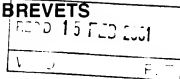
VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 5 and 6 relate to hybrid promoters containing all **or part** of the enhancer region of the CMV-IE gene and all **or part** of the promoter of a gene specifically expressed in smooth muscle cells (SMact or SM22).

Since the alternative "or part" is not restricted to functional fragments of said promoters, said claims also include partial hybrid promoters which no longer provide the strong specific expression of genes in smooth muscle cells. As a result, said claims are unclear and do not fulfil the requirements of PCT Article 6.



Moreover, the technical features of the subject matter of a claim must be included therein. The description does not define the subject matter for which protection is sought.



RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

15

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 98032	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02265	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23/09/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 25/09/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/11		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent _____ feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorité</p> <p>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 10/04/2000	Date d'achèvement du présent rapport 12.02.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Strobel, A N° de téléphone +49 89 2399 7362 	

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02265

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).):

Description, pages:

1-28 version initiale

Revendications, N°:

1-18 version initiale

Dessins, feuilles:

1/6-6/6 version initiale

Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1-4, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02265

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffirable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n° :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-18
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-18
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-16
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point I**Base du rapport**

La validité de la priorité revendiquée n'a pas été contrôlée puisque le Rapport International de Recherche n'a pas cité des documents publiés après la date de priorité.

Concernant le point V**Déclaration motivée selon l'Article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 98 24922 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ;GENEMEDICINE INC (US)) 11 juin 1998 (1998-06-11)
- D2: WO 96 13597 A (UNIV PENNSYLVANIA ;WILSON JAMES M (US); FISHER KRISHNA J (US); CHE) 9 mai 1996 (1996-05-09) cité dans la demande
- D3: LI L ET AL: "EXPRESSION OF THE SM22ALPHA PROMOTER IN TRANSGENIC MICE PROVIDES EVIDENCE FOR DISTINCT TRANSCRIPTIONAL REGULATORY PROGRAMS IN VASCULAR AND VISCERAL SMOOTH MUSCLE CELLS" THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 132, no. 5, 1 mars 1996 (1996-03-01), pages 849-859, XP000609076 cité dans la demande
- D4: WO 92 17581 A (REGENERON PHARMA) 15 octobre 1992 (1992-10-15)
- D5: WO 93 09236 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE) 13 mai 1993 (1993-05-13)
- D6: WANG J ET AL: "TARGETED OVEREXPRESSION OF IGF-I EVOKES DISTINCT PATTERNS OF ORGAN REMODELING IN SMOOTH MUSCLE CELL TISSUE BEDS OF TRANSGENIC MICE" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 100, no. 6, 15 septembre 1997 (1997-09-15), pages 1425-1439, XP002060955
- D7: SHIMIZU ET AL.: "The smooth muscle alpha-actin gene promoter is differentially regulated in smooth muscle versus non-smooth muscle cells" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 13, 31 mars 1995 (1995-03-31), pages 7631-7643, XP002105507 cité dans la demande

1. La présente demande concerne des promoteurs hybrides permettant l'expression de gènes dans les cellules musculaires lisses de façon spécifique et à des niveaux forts. Les demandeurs décrivent la construction des promoteurs hybrides

constitués d'une partie du promoteur du gène humain de l'alpha-actine spécifique du muscle lisse ou du promoteur du gène SM22alpha de souris et d'une partie de l'enhancer du gène IE du virus CM. Ces promoteurs hybrides sont introduits dans des plasmides d'expression d'un gène rapporteur, la luciférase. Les demandeurs démontrent l'expression spécifiques desdits plasmides dans les cellules musculaires lisses. Ils révèlent également la construction d'un adénovirus recombinant qui comprend un promoteur hybride selon la demande. Les revendications de la présente demande ont pour objet des promoteurs hybrides forts permettant l'expression spécifique dans les cellules musculaires lisses, des cassettes d'expression placées sous le contrôle desdits promoteurs hybrides, des vecteurs comprenant de tels promoteurs hybrides, des compositions comprenant ces vecteurs, et finalement l'utilisation d'un promoteur hybride selon la demande pour la préparation d'une composition destinée à l'expression sélective d'un acide nucléique dans les cellules musculaires lisses.

2. Nouveauté de l'ensemble des revendications (revendications 1 à 18)

L'art antérieur ne décrit pas de promoteur hybride selon la revendication 1. Par conséquent, l'objet des revendications 1 à 18 est considéré comme satisfaisant les critères de nouveauté de l'Article 33(2) PCT.

3. Activité inventive des revendications 1 à 7

D1 est dirigé vers la préparation de vecteurs myogéniques permettant l'expression forte et spécifique d'acides nucléiques dans les cellules musculaires. D1 constitue l'art antérieur le plus proche.

Au vue de D1, l'effet technique réalisé par la demande est l'expression spécifique et forte d'un ADNC dans les cellules musculaires lisses. Le problème technique des revendications 1 à 7 consiste donc à construire un promoteur permettant cette expression forte et spécifique des cellules musculaires lisses. La solution proposée par la présente demande est la combinaison d'un promoteur spécifique (du gène hSMact ou du gène mSM22) du tissu musculaire lisse avec l'enhancer du gène hCMV-IE, donnant naissance à un promoteur hybride.

D1 décrit de façon générale des promoteurs hybrides comprenant de promoteurs spécifiques de cellules myogéniques combinés avec des éléments d'autres promoteurs, dont par exemple des "enhancers". Lesdits enhancers peuvent faire partie de promoteurs non spécifiques tels que le promoteur du gène IE de CMV

ou du LTR-RSV (page 10, lignes 17-36). Les vecteurs myogéniques de D1 peuvent servir à l'expression augmentée d'un acide nucléique dans les cellules musculaires lisses (page 7 lignes 8-12 et page 8, lignes 15-22).

D1 révèle en détail la construction de plasmides comprenant 1) un promoteur dérivé du promoteur du gène de l'alpha-actine spécifique du muscle squelettique du poulet, 2) un ADNc à exprimer et 3) une région 3' non traduite (3' UTR) du gène de l'alpha-actine spécifique du muscle squelettique du poulet ou du gène de l'IGF humain (par exemple les plasmides pIG0552B et SK733IGF, pages 31, ligne 31-page 43, ligne 4; page 53, ligne 15-page 54, ligne 30; figures 3-5 et 15). Le tableau II démontre clairement qu'un vecteur selon D1 permet une forte expression de l'IGF dans des myocytes. D1 met également en évidence que les 3' UTR utilisées confèrent une spécificité de l'expression tissulaire dans le muscle squelettique ou dans le cœur chez la souris (page 56, lignes 8-23).

D3, D6 et D7 décrivent en détail la caractérisation moléculaire des promoteurs des gènes SM22 et SMalpha-actine responsables de l'expression tissulaire spécifique de ces gènes dans le muscle lisse. Lesdits documents décrivent également en détail le clonage de ces promoteurs dans des vecteurs comprenant un gène rapporteur. D3, D6 et D7 démontrent la spécificité d'expression d'un tel vecteur (D3, figure 2; D6, résumée; D7, figures 2, 3, 6, 7 et 8, discussion, premier paragraphe).

De plus, l'art antérieur révèle en détail la construction de promoteurs hybrides (D2, page 15; D4 page 3, lignes 15-18).

L'homme du métier dispose donc d'une connaissance profonde de promoteurs forts ou spécifiques d'un certain type cellulaire, ainsi que de vecteurs chimériques composés de parties d'enhancers/promoteurs qui ne sont pas associés naturellement. L'homme du métier pourrait donc facilement remplacer le promoteur du gène de l'alpha-actine du muscle squelettique par le promoteur de l'alpha-actine spécifique de la cellule musculaire lisse. De même, la partie 3'UTR des vecteurs de D1 et D5 qui confèrent l'expression forte d'un ADNc d'intérêt dans les cellules musculaires lisses pourraient être remplacées par un enhancer fort et ubiquitaire. Ainsi, l'homme du métier parviendrait facilement à la solution des revendications 1-7. En conséquence, lesdites revendications n'impliquent pas d'activité inventive, contrairement à l'Article 33(3) PCT.

Par ailleurs, les enhancers et/ou les promoteurs spécifiquement définis dans les revendications 2-7 n'entraînent pas d'effets techniques inattendus. Il est bien connu dans le domaine technique que les enhancers des gènes CMV-IE ou LTR-

SV rendent possible une forte expression d'ADNc sous le contrôle de ces enhancers. En absence d'un effet inattendu, les revendications 2-7 ne présenteraient donc même pas d'activité inventive si l'homme du métier n'avait pas choisi exactement ces enhancers/promoteurs, mais des enhancers/promoteurs équivalents.

4. Activité inventive des revendications 8-18

Les caractéristiques des revendications 8-18 sont soit triviaux, usuels dans le domaine technique, soit à la portée des connaissances de l'homme du métier cherchant à améliorer l'état de la technique indiqué dans le rapport international de recherche.

En conséquences, lesdites revendications ne satisfont pas les critères de l'Article 33(3) PCT.

5. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 17 et 18 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

Les revendications 5 et 6 sont dirigées vers des promoteurs hybrides comprenant tout **ou partie** de la région enhancer du gène CMV-IE et tout **ou partie** du promoteur d'un gène spécifiquement exprimé dans les cellules musculaires lisses (SMact ou SM22). L'alternative "ou partie" n'étant pas limitée à des fragments fonctionnels desdits promoteurs, lesdites revendications comprennent également des promoteurs hybrides partiels qui n'assurent plus l'expression forte et spécifique de gènes dans les cellules musculaires lisses. En conséquences, ces revendications ne sont pas claires et ne satisfont pas les critères de l'Article 6 PCT.

Par ailleurs, les caractéristiques techniques de l'objet d'une revendication doivent être contenues dans la revendication. La description ne définit pas l'objet de la protection demandée.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 98032	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 99/ 02265	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23/09/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 25/09/1998
Déposant RHONE-POULENC RORER S.A. et al.		

La présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du libellé des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le libellé des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du libellé des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures
n'est à publier.

T/FR 99/02265

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

Documentation minimale consultée (système de classification au/VI des symboles de classement)
CIB 7 C12N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 24922 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ;GENEMEDICINE INC (US)) 11 juin 1998 (1998-06-11)	1,4, 7-12, 14-18
Y	page 3, ligne 30 -page 6, ligne 21 page 8, ligne 15 - ligne 21 page 10, ligne 10 - ligne 36 revendications	1-3, 5, 6, 11, 13
Y	WO 96 13597 A (UNIV PENNSYLVANIA ;WILSON JAMES M (US); FISHER KRISHNA J (US); CHE) 9 mai 1996 (1996-05-09) cité dans la demande	1-3, 5, 6, 11, 13
A	page 4, ligne 1 -page 5, ligne 14 — —/—	1, 8, 9, 11-16

Y Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

"A" document qui fait partie de la même famille de brevets

08/12/1999

Ceder, 0

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	LI L ET AL: "EXPRESSION OF THE SM22ALPHA PROMOTER IN TRANSGENIC MICE PROVIDES EVIDENCE FOR DISTINCT TRANSCRIPTIONAL REGULATORY PROGRAMS IN VASCULAR AND VISCERAL SMOOTH MUSCLE CELLS" THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 132, no. 5, 1 mars 1996 (1996-03-01), pages 849-859, XP000609076 cité dans la demande abrégé	4,6,7, 17,18
A	WO 92 17581 A (REGENERON PHARMA) 15 octobre 1992 (1992-10-15) page 7, ligne 3 -page 9, ligne 7; revendications	1-3,5,6, 8,9,11, 12,14,16
A	WO 93 09236 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE) 13 mai 1993 (1993-05-13) page 4, ligne 20 -page 5, ligne 32	1,2,4,7, 8,10-12, 17,18
A	WANG J ET AL: "TARGETED OVEREXPRESSION OF IGF-I EVOKES DISTINCT PATTERNS OF ORGAN REMODELING IN SMOOTH MUSCLE CELL TISSUE BEDS OF TRANSGENIC MICE" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 100, no. 6, 15 septembre 1997 (1997-09-15), pages 1425-1439, XP002060955 abrégé	1,4,10, 17,18
A	SHIMIZU ET AL.: "The smooth muscle alpha-actin gene promoter is differentially regulated in smooth muscle versus non-smooth muscle cells" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 13, 31 mars 1995 (1995-03-31), pages 7631-7643, XP002105507 cité dans la demande abrégé	1,4,17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/FR 99/02265

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9824922	A	11-06-1998	AU	5366298 A	29-06-1998
			EP	0943003 A	22-09-1999
WO 9613597	A	09-05-1996	AU	704391 B	22-04-1999
			AU	4405496 A	23-05-1996
			CA	2203809 A	09-05-1996
			EP	0787200 A	06-08-1997
			JP	10507927 T	04-08-1998
WO 9217581	A	15-10-1992	US	5266490 A	30-11-1993
			AU	1751392 A	02-11-1992
			NZ	238281 A	27-09-1993
WO 9309236	A	13-05-1993	US	5298422 A	29-03-1994
			AU	660751 B	06-07-1995
			AU	3124693 A	07-06-1993
			CA	2122617 A	13-05-1993
			EP	0635060 A	25-01-1995
			JP	7500967 T	02-02-1995
			PT	101042 A	28-02-1994
			US	5756264 A	26-05-1998
			US	5925564 A	20-07-1999

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 03 mai 2000 (03.05.00)	
Demande internationale no PCT/FR99/02265	Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 98032
Date du dépôt international (jour/mois/année) 23 septembre 1999 (23.09.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 25 septembre 1998 (25.09.98)
Déposant BRANELLEC, Didier etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

10 avril 2000 (10.04.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740 14 35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone (41-22) 338 83 38
---	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

LANCELOT, Géraldine
Aventis Pharma S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCEDate d'expédition (jour/mois/année)
21 juin 2000 (21.06.00)Référence du dossier du déposant ou du mandataire
ST 98032

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no
PCT/FR99/02265Date du dépôt international (jour/mois/année)
23 septembre 1999 (23.09.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

MAHFOUDI, Abderrahim
42 rue des Pastoureaux
F-94440 Marolles En Brie
FRANCENationalité (nom de l'Etat)
FRDomicile (nom de l'Etat)
FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

MAHFOUDI, Abderrahim
41 rue des Bergers
F-94440 Marolles En Brie
FRANCENationalité (nom de l'Etat)
FRDomicile (nom de l'Etat)
FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant.

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé:

Lazar Joseph Panakal

no de télécopieur (41.22) 740 14 35

no de téléphone (41.22) 338 83 38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire

LANCELOT, Géraldine
Aventis Pharma S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

21 juin 2000 (21.06.00)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

ST 98032

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no

PCT/FR99/02265

Date du dépôt international (jour/mois/année)

23 septembre 1999 (23.09.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

BRANELLEC, Didier
5 rue Hector Berlioz
77170 BRIE-COMTE-ROBERT
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☐ le nom ☒ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

BRANELLEC, Didier
5 rue Hector Berlioz
77170 Brie-Comte-Robert
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740 14 35

Fonctionnaire autorisé:

Lazar Joseph Panakal

no de téléphone (41-22) 338 83 38